

# **Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)**

International application number: PCT/JP04/019578

International filing date: 27 December 2004 (27.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-283082  
Filing date: 29 September 2004 (29.09.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 17 March 2005 (17.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

21. 1. 2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日      2004年 9月29日  
Date of Application:

出願番号      特願2004-283082  
Application Number:

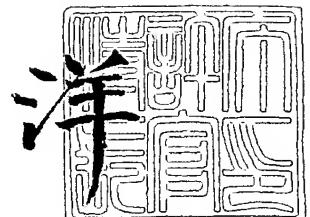
[ST. 10/C] : [JP2004-283082]

出願人      第一製薬株式会社  
Applicant(s):

2005年 3月 4日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



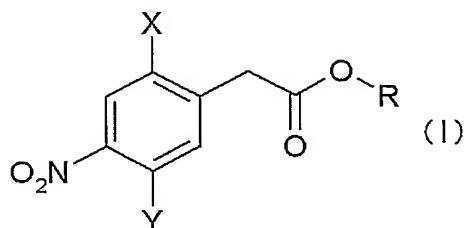
【書類名】 特許願  
【整理番号】 V04092903A  
【提出日】 平成16年 9月29日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07C205/52  
【発明者】  
【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号  
第一製薬株式会社 東京研究開発センター内  
古屋 幸人  
【氏名】  
【特許出願人】  
【識別番号】 000002831  
【氏名又は名称】 第一製薬株式会社  
【代表者】 森田 清  
【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 005131  
【納付金額】 16,000円  
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

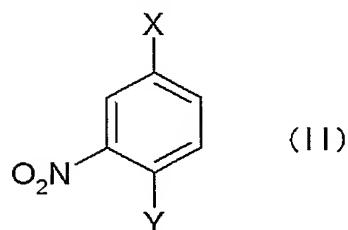
式 (I)

【化1】



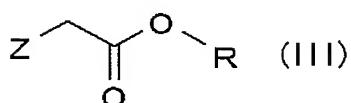
(式中、XおよびYは、それぞれ独立して、ハロゲン原子を示し、Rはメチル基、エチル基、第三級ブチル基、またはフェニル基を示す。) で表される化合物の製造方法であって、式 (II)

【化2】



(式中、XおよびYは前記と同義である。) で表される化合物と、式 (III)

【化3】



(式中、Rは前記と同義であり、Zはハロゲン原子、フェニルチオ基、アルコキシ基またはアミノ基を示す。) で表される化合物を溶媒中、塩基存在下で反応させることを特徴とする、製造方法。

【請求項 2】

式 (I) および式 (II) 中のXおよびYがそれぞれ塩素原子である、請求項 1 に記載の方法。

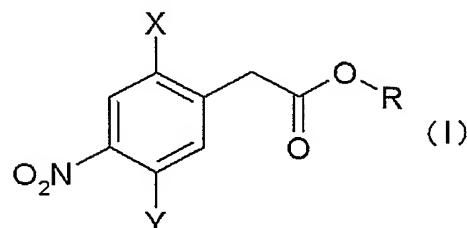
【請求項 3】

式 (I) および式 (III) 中のRが第三級ブチル基である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

式 (I)

【化4】



(式中、XおよびYは、それぞれ独立して、ハロゲン原子を示し、Rはメチル基、エチル基、第三級ブチル基、またはフェニル基を示す。) で表される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項 5】

式(I)中のXおよびYがそれぞれ塩素原子である、請求項4に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項6】

式(I)中のRが第三級ブチル基である、請求項5に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

【書類名】明細書

【発明の名称】ニトロフェニル酢酸誘導体の製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、Very Late Antigen-4 (VLA-4) と血管細胞接着分子-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1: VCAM-1) との相互作用による細胞接着を阻害し、自己免疫疾患およびアレルギー性炎症疾患の予防および治療に有用な化合物の中間体の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

VLA-4 は、単球、リンパ球、好酸球および好塩基球に発現している細胞接着関連分子であり、VCAM-1 等に対する受容体として働いていることが知られている。

【0003】

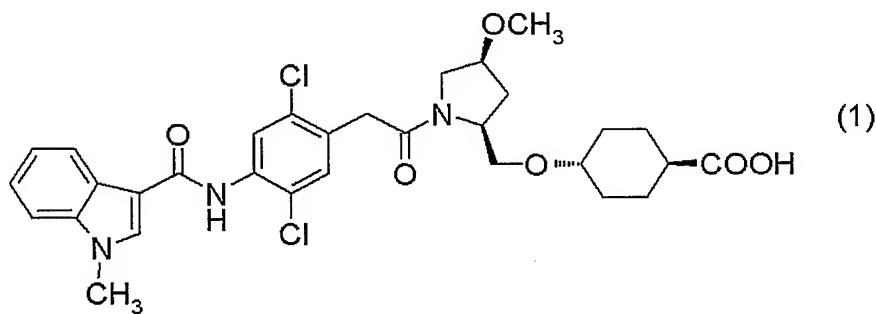
近年、VLA-4 と VCAM-1 によって介在される接着の選択的な阻害（以下、本明細書において、VLA-4 阻害作用または VLA-4 阻害と称する）が、自己免疫疾患およびアレルギー性炎症疾患の予防および治療の解決手段となり得ることが報告されている。

【0004】

特許文献 1 の一般式 (I) に記載の化合物、例えば、下記の式 (1)

【0005】

【化1】



【0006】

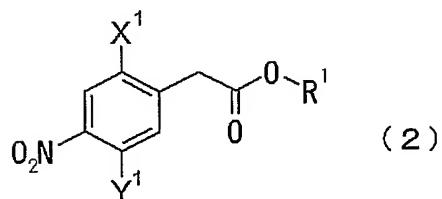
で表される化合物は、優れたVLA-4 阻害作用に基づく抗炎症作用を示し、かつ高い安全性を有する医薬化合物として期待されている（特許文献 1 参照）。

【0007】

特許文献 1 の一般式 (I) に記載の化合物の製造中間体として、下記の式 (2)

【0008】

【化2】



【0009】

（式中、X¹ は水素原子またはハロゲン原子を示し、Y¹ はハロゲン原子を示し、R¹ は水素原子または低級アルキル基またはフェニル基を示す。）で表される化合物は重要である。

【0010】

上記式 (2) で表される化合物のうちで、R¹ が水素原子であり X¹ および Y¹ が塩素原子である化合物については、2, 5-ジクロロニトロトルエンのメチル基の臭素化、

次いで2, 5-ジクロロ-4-ニトロベンジルブロミドをシアノ化して2, 5-ジクロロ-4-ニトロフェニルアセトニトリルに導き、最後にシアノ基の加水分解で2, 5-ジクロロ-4-ニトロフェニル酢酸に導く方法による製造例が報告されているが、本製造方法は多工程を要する問題を有している（非特許文献1参照）。

#### 【0011】

上記式(2)で表される化合物に類似する化合物として、1, 4-ジクロロ-2-フルオロベンゼンをニトロ化し、次いでマロン酸と反応させて、2, 5-ジクロロ-4-ニトロフェニルマロン酸エステル誘導体を製造する方法が報告されている（特許文献2参照）。また、4-ニトロフェニルマロン酸エステル誘導体を濃硫酸等の鉱酸で処理することにより対応するフェニル酢酸誘導体を製造する方法が報告されている（特許文献3参照）しかし、このマロン酸と反応させる方法は、多工程を有し、高価な1, 4-ジクロロ-2-フルオロベンゼンを用い、工業規模における操作が困難な水素化リチウムを用いるという問題を有している。

#### 【0012】

ニトロベンゼンに、側鎖として $-P(O)(OCH_3)_2$ 、 $-SO_2Ph$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^2$  ( $R^2$ は低級アルキル基を示す)を導入する反応（非特許文献2参照）、ニトロベンゼンに、側鎖としてクロロ酢酸エチルエステル等を導入する反応（非特許文献3参照）が記載されているが、これらの反応によって得られる主生成物はオルト位が置換されたニトロベンゼンである。

#### 【0013】

ニトロ基に対してパラ位に目的の置換基を導入するニトロベンゼンの反応として、種々のニトロアレンと種々の2-クロロプロピオネートエステルとを反応させて、ニトロアリールプロピオネートを合成する方法が記載されている（非特許文献4）。この反応には、置換されていないかまたはハロゲン原子等で1箇所置換されたニトロベンゼンを用い、ハロゲン原子で2箇所置換されたニトロベンゼンの反応に関する記載はない。

#### 【0014】

【特許文献1】国際公開WO2002/053534パンフレット

【特許文献2】特許第3350051号公報

【特許文献3】特開昭57-16840号公報

【非特許文献1】Ann. Appl. Biol., 69, 65-72 (1971)

【非特許文献2】J. Amer. Chem. Soc., 107, 19, 5473-5483 (1985)

【非特許文献3】Synthesis, 12, 1007-1009 (1988)

【非特許文献4】J. Org. Chem., 49, 578-579 (1984)

#### 【発明の開示】

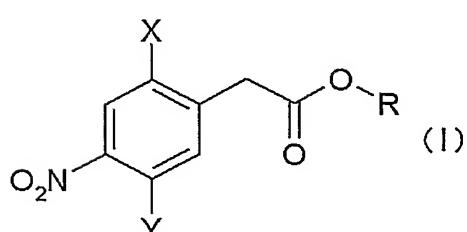
#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0015】

本発明は、優れたVLA-4阻害作用と安全性を有する化合物、例えば、上記式(1)に記載の化合物の製造中間体として重要な、式(I)

#### 【0016】

#### 【化3】



#### 【0017】

(式中、XおよびYは、それぞれ独立して、ハロゲン原子を示し、Rはメチル基、エチル

基、第三級ブチル基、またはフェニル基を示す。) で表される化合物を得るために有利な製造方法を提供するものである。

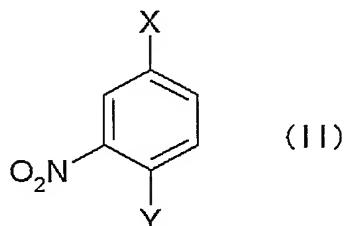
【課題を解決するための手段】

【0018】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、式 (II)

【0019】

【化4】

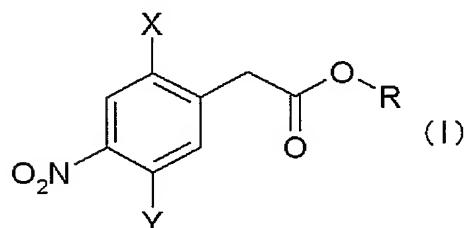


【0020】

(式中、XおよびYは、それぞれ独立して、ハロゲン原子を示す。) で表される化合物から一工程で簡便に式 (I)

【0021】

【化5】



【0022】

(式中、XおよびYは、それぞれ独立して、ハロゲン原子を示し、Rはメチル基、エチル基、第三級ブチル基、またはフェニル基を示す。) で表される化合物を得る方法を開発した。これにより、VLA-4/V CAM-1相互作用による細胞接着を阻害する化合物の中間体を、短工程で安価に製造する方法を開発した。さらに驚くべきことに、本発明の方法は、生成化合物のうちの9割という高い選択性で、ニトロベンゼン環の窒素基に対してパラ位に置換基が導入される。

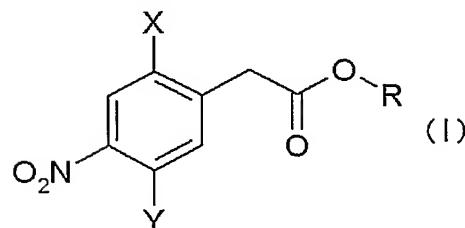
【0023】

すなわち、本発明は、以下：

[1] 式 (I)

【0024】

【化6】

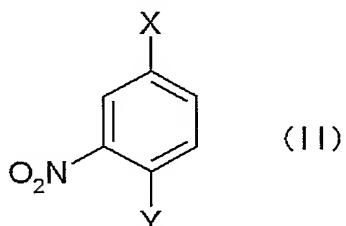


【0025】

(式中、XおよびYは、それぞれ独立して、ハロゲン原子を示し、Rはメチル基、エチル基、第三級ブチル基、またはフェニル基を示す。) で表される化合物の製造方法であって、式 (II)

【0026】

## 【化7】

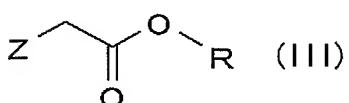


【0027】

(式中、XおよびYは前記と同義である。)で表される化合物と、式(III)

【0028】

【化8】



【0029】

(式中、Rは前記と同義であり、Zはハロゲン原子、フェニルチオ基、アルコキシ基またはアミノ基を示す。)で表される化合物を溶媒中、塩基存在下で反応させることを特徴とする、製造方法、

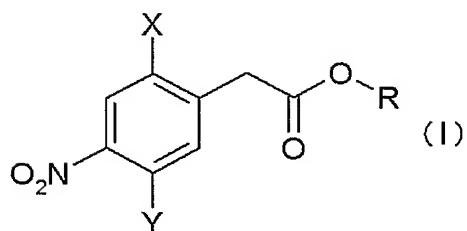
[2] 式(I)および式(II)中のXおよびYがそれぞれ塩素原子である、[1]に記載の方法、

[3] 式(I)および式(III)中のRが第三級ブチル基である、[2]に記載の方法

[4] 式(I)

【0030】

【化9】



【0031】

(式中、XおよびYは、それぞれ独立して、ハロゲン原子を示し、Rはメチル基、エチル基、第三級ブチル基、またはフェニル基を示す。)で表される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物、

[5] 式(I)中のXおよびYがそれぞれ塩素原子である、[4]に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物、

[6] 式(I)中のRが第三級ブチル基である、[5]に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物、

に関する。

【発明の効果】

【0032】

本発明の製造法を用いることにより、特許文献1の一般式(I)に記載の優れたVLA-4阻害作用に基づく抗炎症作用を示しつつ高い安全性を有する医薬化合物を、安価で効率的に製造することが可能となった。

【発明を実施するための最良の形態】

【0033】

以下に本発明を詳細に説明する。

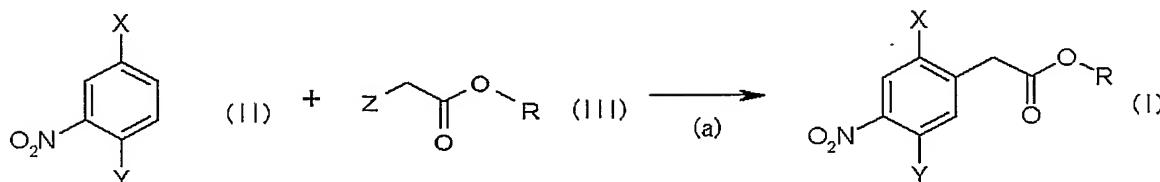
**【0034】**

本発明は、容易に入手可能な置換ニトロベンゼンを出発物質とする下記のスキーム1またはスキーム2に示す工程図からなる、ニトロフェニル酢酸誘導体の製造方法に関する。

**【0035】**

**【化10】**

スキーム1



**【0036】**

(スキーム1中、XおよびYは、それぞれ独立して、ハロゲン原子を示し、Rはメチル基、エチル基、第三級ブチル基、またはフェニル基を示し、Zはハロゲン原子、フェニルチオ基、アルコキシ基またはアミノ基を示す。)。

**【0037】**

本明細書において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。

**【0038】**

この反応について以下に詳細に説明する。

**【0039】**

この工程(a)は、化合物(II)と化合物(III)を塩基存在下、溶媒中で反応させることによって、化合物(II)のニトロ基に対してパラ位に-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-C(=O)-OR基(ここで、Rはメチル基、エチル基、第三級ブチル基、またはフェニル基を示す)を導入する反応である。

**【0040】**

式(II)中、Xはハロゲン原子を示し、好ましくは塩素原子またはフッ素原子であり、より好ましくは塩素原子である；Yはハロゲン原子を示し、好ましくは塩素原子またはフッ素原子であり、より好ましくは塩素原子である。式(II)で表される化合物は、例えば、東京化成などから市販のものを購入してもよいし、Dunlop, Macrae, Tucker, J. Chem. Soc., 1672-1676 (1934)に記載の方法を参考に合成してもよい。

**【0041】**

式(III)中、Zは、脱離基を示す。脱離基としては通常用いられるものであればよく、具体的にはハロゲン原子、フェニルチオ基、アルコキシ基、アミノ基等が挙げられる。脱離基は、好ましくはハロゲン原子またはフェニルチオ基であり、より好ましくは塩素原子または臭素原子であり、さらにより好ましくは塩素原子である。式(III)中、Rはメチル基、エチル基、第三級ブチル基、またはフェニル基を示し、好ましくはメチル基、エチル基、または第三級ブチル基であり、より好ましくは第三級ブチル基である。式(III)で表される化合物は、例えば、東京化成などから市販のものを購入すればよい。

**【0042】**

式(I)中、Xはハロゲン原子を示し、好ましくは塩素原子またはフッ素原子であり、より好ましくは塩素原子である；Yはハロゲン原子を示し、好ましくは塩素原子またはフッ素原子であり、より好ましくは塩素原子である；Rはメチル基、エチル基、第三級ブチル基、またはフェニル基を示し、好ましくはメチル基、エチル基、または第三級ブチル基であり、より好ましくは第三級ブチル基である。

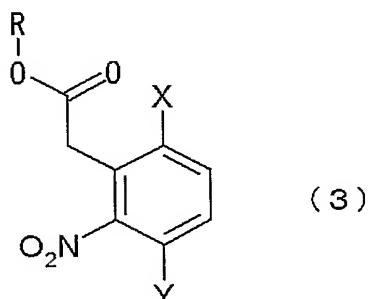
**【0043】**

本発明者らは、式(II)で表される化合物と式(III)で表される化合物と反応さ

せると、選択性よく式(I)で表される化合物が得られるということを見出した。具体的には、式(II)で表される化合物と式(III)で表される化合物と反応させると、副産物としてニトロ基に対してオルト位が置換された式(3)

## 【0044】

## 【化11】



## 【0045】

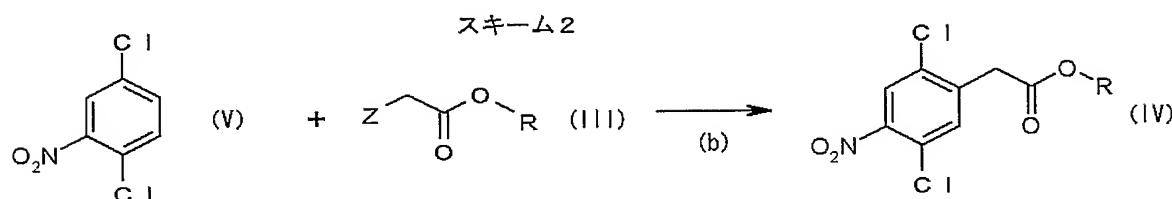
(式中、XおよびYは、それぞれ独立して、ハロゲン原子を示し、Rはメチル基、エチル基、第三級ブチル基、またはフェニル基を示す。)で表される化合物も得られたが、その割合は(I) : (3) = 約9 : 1であり、予想以上に化合物(I)を得ることができた。本発明者らは、式(II)で表される化合物に置換基が導入されるとすれば、ニトロ基に対してオルト位またはパラ位に導入される可能性があると考えたが、オルト位およびパラ位のいずれも隣接する置換基Xがあるために、その選択性については予想がつかなかった。

## 【0046】

スキーム1で示される反応は、好ましくは、以下のスキーム2で示される。

## 【0047】

## 【化12】



## 【0048】

(スキーム2中、Rはメチル基、エチル基、第三級ブチル基、またはフェニル基を示し、Zはハロゲン原子、フェニルチオ基、アルコキシ基またはアミノ基を示す。)

この反応について以下に詳細に説明する。

## 【0049】

この工程(b)は、2,5-ジクロロニトロベンゼン(V)と化合物(III)を塩基存在下、溶媒中で反応させることによって、化合物(V)のニトロ基に対してパラ位に-CH<sub>2</sub>C(O)OR基(ここで、Rはメチル基、エチル基、第三級ブチル基、またはフェニル基を示す)を導入する反応である。

## 【0050】

式(V)で表される2,5-ジクロロニトロベンゼンについては、Can. J. Chem., 36, 238 (1958)に記載されている。2,5-ジクロロニトロベンゼンは、市販のものを購入してもよいし、合成してもよい。2,5-ジクロロニトロベンゼンは、例えば、東京化成(カタログ番号D0387)から市販されており、Dunlop, Macrae, Tucker, J. Chem. Soc., 1672-1676 (1934)に合成方法が記載されている。

## 【0051】

式(III)中、Zは、脱離基を示す。脱離基としては通常用いられるものであればよ

く、具体的にはハロゲン原子、フェニルチオ基、アルコキシ基、アミノ基等が挙げられる。脱離基は、好ましくはハロゲン原子またはフェニルチオ基であり、より好ましくは塩素原子または臭素原子であり、さらにより好ましくは塩素原子である。式(I I I)中、Rはメチル基、エチル基、第三級ブチル基、またはフェニル基を示し、好ましくはメチル基、エチル基、または第三級ブチル基であり、より好ましくは第三級ブチル基である。式(I I I)で表される化合物は、例えば、東京化成などから市販のものを購入してもよいし、例えば、東京化成などから市販のものを購入すればよい。

#### 【0052】

式(IV)中、Rはメチル基、エチル基、第三級ブチル基、またはフェニル基を示し、好ましくはメチル基、エチル基、または第三級ブチル基であり、より好ましくは第三級ブチル基である。

#### 【0053】

上記工程(a)または上記工程(b)に用いる塩基としては、第三級ブドキシナトリウム、第三級ブトキシカリウム、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウム等が挙げられるが、これらに限定されない。上記工程(a)または上記工程(b)に用いる塩基として、好ましくは第三級ブドキシナトリウムまたは水酸化ナトリウムであり、より好ましくは第三級ブドキシナトリウムである。塩基の量は化合物(I)に対して、好ましくは2~10当量、より好ましくは2~3当量である。塩基は1種類のみを用いてもよいし、反応が進む限り2種類以上の塩基を組み合わせて用いてもよい。

#### 【0054】

上記工程(a)または上記工程(b)に用いる溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチルまたはジメチルスルホキシド(DMSO)等が挙げられるが、これらに限定されない。これらの溶媒のうちアミド系溶媒またはDMSOが好ましく、N,N-ジメチルアセトアミドがより好ましい。溶媒の量は、特に限定されないが、好ましくは化合物(I)の5~20倍、より好ましくは化合物(I)の10~15倍である。溶媒は1種類のみを用いてもよいし、反応が進む限り2種類以上の溶媒を組み合わせて用いてもよい。

#### 【0055】

上記工程(a)または上記工程(b)の反応温度は、使用する溶媒により異なるが、通常-20℃から30℃の範囲であり、好ましくは-10℃から0℃の範囲である。

#### 【0056】

上記工程(a)または上記工程(b)の反応時間は、通常約10分~24時間、好ましくは約20分~12時間、より好ましくは約30分~3時間にわたって実質的に完了するまで行う。

#### 【0057】

以下に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

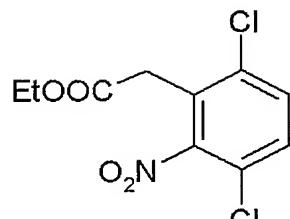
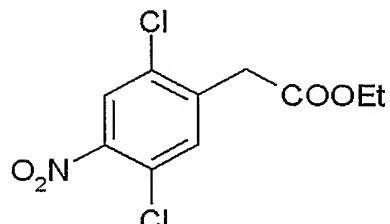
#### 【実施例】

#### 【0058】

(2,5-ジクロロ-4-ニトロフェニル酢酸エチルエステル(VI-a)および2,5-ジクロロ-6-ニトロフェニル酢酸エチルエステル(VI-b)の合成)

#### 【0059】

## 【化13】



## 【0060】

第三級ブドキシナトリウム（76.6 g、0.797 mol）をN, N-ジメチルアセトアミド（250 mL）で室温下溶解後、-10℃に冷却した。この溶液に、2,5-ジクロロニトロベンゼン（50 g、0.260 mol）とクロロ酢酸エチル（42.5 mL、0.399 mol）のN, N-ジメチルアセトアミド（100 mL）混合溶液を滴下し、滴下終了後1時間攪拌を行った。反応終了後、酢酸エチルエ斯特ル（500 mL）で希釈し、2規定の塩酸（400 mL）を加えて分液、酢酸エチルエ斯特ル（250 mL）にて抽出した。有機層を合わせ、2規定の塩酸（200 mL）、水（200 mL）、飽和食塩水（200 mL）の順で洗浄後、減圧濃縮により暗褐色油状物87.0 gを得た。この暗褐色油状物は、化合物（VI-a）と化合物（VI-b）の混合物であった（化合物（VI-b）を約10%含有）。得られた残渣に2-プロパノール（105 mL）と水（35 mL）を加えた。一晩攪拌後、析出した結晶をろ過し、化合物（VI-a）（44.7 g、0.161 mol、収率59.6%、HPLC純度100%）を黄色の結晶として得た。

化合物（VI-a）のNMRデータ

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz) δ 1.29 (t, 3 H, J = 7.2 Hz), 3.80 (s, 2 H), 4.22 (q, 2 H, J = 7.2 Hz), 7.53 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H)

【書類名】要約書

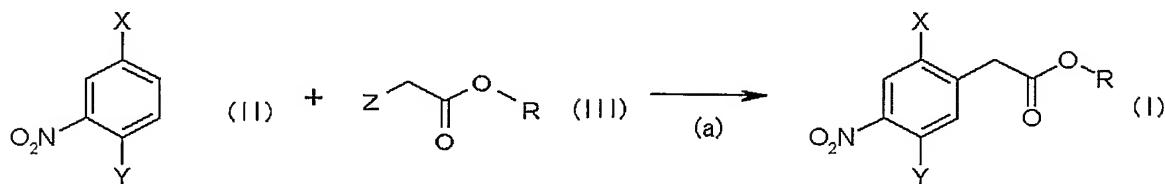
【要約】

【課題】 優れたVLA-4阻害作用を示す有用な化合物の製造中間体を、安価な原料を用い、短工程で選択性よく工業的に製造する方法を提供すること。

【解決手段】 下記スキーム1に従って、式(I I)で表される化合物と式(I I I)で表される化合物を反応させ(工程(a))式(I)で表される化合物を得る。

【化1】

スキーム1



(スキーム1中、XおよびYは、それぞれ独立して、ハロゲン原子を示し、Rはメチル基、エチル基、第三級ブチル基、またはフェニル基を示し、Zはハロゲン原子、フェニルチオ基、アルコキシ基またはアミノ基を示す。)

【選択図】 なし

特願 2004-283082

出願人履歴情報

識別番号

[000002831]

1. 変更年月日

[変更理由]

住 所

氏 名

1990年 8月28日

新規登録

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

第一製薬株式会社